

Л.А. Ромодин¹, А.А. Московский^{1,4}, О.В. Никитенко^{1,2}, Т.М. Бычкова^{1,2}, Е.Д. Родионова^{1,3}, О.М. Тюкалова¹

ОЦЕНКА ЗАЩИТНОГО ЭФФЕКТА СОВМЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ МЫШЕЙ

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

² Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

³ Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва

⁴ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

Контактное лицо: Леонид Александрович Ромодин, e-mail: rla2904@mail.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: По причине высокой химической токсичности эффективных радиопротекторов и низкому радиозащитному эффекту малотоксичных соединений перспективным представляется использование нескольких веществ в составе единой терапевтической схемы лечения лучевой болезни.

Цель: Оценка радиозащитного эффекта применения нескольких терапевтических схем с использованием различных веществ по ряду физиологических показателей у самцов мышей ICR (CD-1), подвергшихся острому воздействию рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр.

Материал и методы: Изучаемые схемы предполагали использование рибоксина (инозина), фенилэфрина, глутатиона, медного хлорофиллина, двух форм витамина Е (токоферола, тролокса), аскорбиновую кислоту и гранулоцитарный стимулирующий фактор (Г-КСФ) в форме пэгфилграстима. Оценка эффективности производилась на основании гематологических показателей, содержания тиобарбитурат-реактивных продуктов в печени, изменения массы печени, тимуса и селезенки через 4 или через 7 сут после облучения.

Результаты: Среди оцениваемых параметров наиболее яркую картину давал уровень лейкоцитов в крови мышей через 4 и 7 сут после облучения. Ни одна из используемых схем не вернула данный показатель до уровня виварного контроля. Наиболее выраженное повышение содержания лейкоцитов, по сравнению с группой облученного контроля, наблюдалось у мышей, которым перед облучением был введен фенилэфрин, через 30 мин после облучения – глутатион, на следующий день – токоферол и Г-КСФ с последующими ежедневными введениями Г-КСФ. При этом, в случае совместного с Г-КСФ введением медного хлорофиллина защитный эффект полностью пропал, а общее состояние мышей становилось хуже, чем в группе облученного контроля. То есть Г-КСФ не совместим с медным хлорофиллином. Такой же результат имел место в группе, получившей в день облучения токоферол, глутатион и аскорбиновую кислоту, через сутки – только глутатион, через 2, 3 и 4 сут – медный хлорофиллин. Только в этой группе наблюдалась коррекция тромбоцитопении, имеющей место через неделю после облучения. Ухудшение состояния мышей, вплоть до гибели некоторых животных в группе, вызвало внутрижелудочное введение рибоксина через 1, 2, 3 и 4 сут после облучения.

Выводы: Результаты работы актуализируют исследования возможности лечения лучевой болезни с использованием нескольких веществ с обязательным изучением эффектов их фармакологического взаимодействия. Наиболее перспективными нам кажутся растительные факторы и низкомолекулярные соединения с сульфгидрильными группами.

Ключевые слова: рентгеновское излучение, острое воздействие, радиозащитные вещества, совместное применение, мыши

Для цитирования: Ромодин Л.А., Московский А.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Родионова Е.Д., Тюкалова О.М. Оценка защитного эффекта совместного применения некоторых природных веществ при остром воздействии ионизирующего излучения по физиологическим параметрам мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 1. С. 5–15. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-5-15

L.A. Romodin¹, A.A. Moskovskij^{1,4}, O.V. Nikitenko^{1,2}, T.M. Bychkova^{1,2}, E.D. Rodionova^{1,3}, O.M. Tyukalova¹

Evaluation of the Protective Effect of the Combined Use of Certain Natural Substances in Acute Exposure to Ionizing Radiation by Mice Physiological Parameters

¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

³ D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, Russia

⁴ National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

Contact person: L.A. Romodin, e-mail: rla2904@mail.ru

ABSTRACT

Relevance: Due to the high chemical toxicity of effective radioprotectors and the low radioprotective effect of low-toxic compounds, the use of several substances as part of a single therapeutic regimen for the treatment of radiation sickness seems promising.

Purpose: Evaluate the radioprotective effect of several therapeutic regimens using different substances on a number of physiological parameters in male ICR (CD-1) mice acutely exposed to X-ray radiation at a dose of 6.5 Gy.

Material and methods: The regimens studied included the use of riboxin (inosine), phenylephrine, glutathione, copper chlorophyllin, two forms of vitamin E (tocopherol, trolox), ascorbic acid and granulocyte stimulating factor (G-CSF) in the form of pegfilgrastim. Efficacy was

assessed based on hematological parameters, the content of thiobarbiturate-reactive products in the liver, changes in the weight of the liver, thymus and spleen 4 days or 7 days after irradiation.

Results: Among the parameters assessed, the most striking picture was given by the level of leukocytes in the blood of mice 4 and 7 days after irradiation. None of the schemes used returned this indicator to the vivar control level. The most pronounced increase in the content of leukocytes, compared with the irradiated control group, was observed in mice that were administered phenylephrine before irradiation, 30 minutes after irradiation – glutathione, the next day – tocopherol and G-CSF, followed by daily administrations of G-CSF. At the same time, in the case of joint administration of copper chlorophyllin with G-CSF, the protective effect completely disappeared, and the general condition of the mice became worse than in the irradiated control group. That is, G-CSF is not compatible with copper chlorophyllin. The result also occurred in the group that received tocopherol, glutathione and ascorbic acid on the day of irradiation, a day later – only glutathione, and after 2, 3 and 4 days – copper chlorophyllin. Only in this group was there a correction of thrombocytopenia, which occurred one week after irradiation. The deterioration of the condition of the mice, up to the death of some animals in the group, was caused by intragastric administration of riboxin 1, 2, 3 and 4 days after irradiation.

Conclusions: The results of the work update research into the possibility of treating radiation sickness using several substances with a mandatory study of the effects of their pharmacological interactions. Growth factors and low molecular weight compounds with sulfhydryl groups seem to us to be the most promising.

Keywords: *X-ray radiation, acute exposure, radioprotective substances, combined use, mice*

For citation: Romodin LA, Moskovskij AA, Nikitenko OV, Bychkova TM, Rodionova ED, Tyukalova OM. Evaluation of the Protective Effect of the Combined Use of Certain Natural Substances in Acute Exposure to Ionizing Radiation by Mice Physiological Parameters. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(1):5–15. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-1-5-15

Введение

В результате многочисленных работ, посвящённых поиску фармакологической защиты от действия ионизирующего излучения, была показана неэффективность применения какого-либо одного вещества: малотоксичные соединения дают весьма слабый эффект с точки зрения защиты от ионизирующего излучения, а высокая химическая токсичность эффективных с данной точки зрения радиопротекторов делает их применение нежелательной с общетерапевтической точки зрения [1]. Поэтому перспективным представляется использование нескольких веществ в составе единой терапевтической схемы лечения лучевого синдрома.

И хотя различные схемы совместного использования нескольких препаратов достаточно широко изучались для случаев внутреннего облучения, когда радиопротектор или радиомодулятор использовались совместно с сорбентом или комплексоном, связывающим радионуклид [2–4], исследований, где бы изучалось совместное действие нескольких веществ при внешнем облучении, относительно немного. Здесь в качестве примера можно привести работу авторов [5], изучавших возможность совместного применения нескольких радиопротекторов, а также – работу А.В. Поздеева [6], в которой было проведено исследование эффективности совместного применения радиомодуляторов.

Наиболее перспективным нам кажется использование таких веществ, для которых ранее либо уже были описаны радиозащитные свойства, либо механизм действия которых явно может помочь при лучевой болезни. К таковым механизмам можно отнести антиоксидантный эффект, а также стимулирование пролиферации клеток-предшественников форменных элементов крови, что может смягчить проявление панцитопенического и иммунобиологического синдромов лучевой болезни [7].

Целью настоящей работы была оценка радиозащитного эффекта применения нескольких терапевтических схем с различными веществами по ряду физиологических показателей у самцов мышей, подвергшихся острому воздействию рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр.

В изучаемые схемы входили вещества с ранее описанными радиозащитными свойствами: рибоксин (инозин), фенилэфрин, глутатион [8], медный хлорофиллин [9], формы витамина Е (токоферол, тролокс) [10, 11], аскорбиновая кислота [12]. Также в две схемы мы включили гранулоцитарный стимулирующий фактор (Г-КСФ) – полипептидный цитокин, способствующий пролиферации лейкоцитов [13].

Глутатион – трипептид γ -глутамилцистеинилглицин – один из главных компонентов антиоксидантной системы клетки, в норме его концентрация в цитоплазме настолько высока, что позволяет восстанавливать любую окисленную HS-группу [14]. Антиоксидантная система функционирует согласованно под регулирующим контролем организма, в котором поддерживается необходимый для жизнедеятельности уровень её компонентов, а их расход восполняется за счёт синтеза или поступления с пищей [15]. Глутатион способствует общему ингибированию процессов окислительного стресса. Известно, что глутатион облегчает метаболизм ксенобиотиков. Ферменты глутатион-S-трансферазы катализируют его конъюгацию с липофильными ксенобиотиками, облегчая их выведение или дальнейший метаболизм [16]. Также известно, что экзогенный глутатион смягчает последствия отравления тяжёлыми металлами [17, 18].

Давно известно, что ионизирующее излучение приводит к резкому сокращению пула естественных антиоксидантов в организме, включая и внутриклеточный восстановленный глутатион [19, 20]. Лучевую болезнь вполне можно считать свободнорадикальной патологией, в патогенезе которой важную роль играет состояние окислительного стресса [7, 19, 21, 22]. Поэтому логичным выглядит её коррекция экзогенными антиоксидантами [19, 22].

Различные низкомолекулярные вещества, содержащие сульфгидрильные группы, или соединения, метаболиты которых содержат данные группировки, проявляют радиопротекторные свойства [23]. В качестве примера можно привести цистамин, который, попадая в организм, восстанавливается до цистеаминина и смешанных дисульфидов RS-цистеаминина путем тиол-дисульфидного обмена. Авторы [24] показали увеличение содержания тиолов в клетках, инкубированных в среде с цистамином. Данное увеличение числа HS-групп может повысить сопротивляемость клеток к действию гидроксильных радикалов, образующихся при действии радиации [21].

И так как тиол-содержащие вещества реализуют радиозащитный эффект во многом за счёт восстановления внутриклеточного глутатиона, а ферменты метаболизма глутатиона могут обладать радиозащитным действием [25], мы посчитали, что введение непосредственно самого восстановленного глутатиона должно облегчить течение лучевой болезни. В пользу этого также свидетельствует работа авторов [26], показавших радиозащитное действие экзогенного глутатиона.

Так как окисленный глутатион быстро восстанавли-

вается под действием аскорбата [27, 28], нам показалось целесообразным в одну из используемых в настоящей работе терапевтической схем с участием глутатиона ввести аскорбиновую кислоту. Для повышения эффективности данной схемы мы также ввели в неё токоферол, способствующий повышению её антиоксидантного потенциала [29].

Продолжая тему использования витамина Е, основной формой которого является токоферол, необходимо вспомнить и о его искусственно синтезированной водорастворимой форме – тролоксе, являющимся эталонным антиоксидантом в ряде тестов [30]. В литературе имеются сообщения, что тролокс снижает степень негативных последствий воздействия ионизирующего [31] и неионизирующего [32] излучений. В настоящей работе мы ввели тролокс в терапевтическую схему вместе с медным хлорофиллином – водорастворимым продуктом омыления зелёного пигмента растений хлорофилла. Данное вещество ряд авторов считает перспективным радиопротектором [9, 33]. Таким образом, мы продолжаем наше недавнее исследование [34], в котором мы изучали радиопротекторные свойства тролокса и хлорофиллина по отдельности. Также в данную схему был введён рибонуклеозид рибоксин (инозин), о радиозащитных свойствах которого сообщается в ряде работ [2, 8, 35].

Также в некоторые схемы мы ввели фенилэфрин, на радиозащитные свойства которого прямо указывают авторы [36]. Данное вещество является α_1 -адреномиметиком [37], поэтому его радиозащитные свойства в случае воздействия редкоионизирующего излучения вполне логичны. За счёт активации α_1 -адренорецепторов происходит сужение артериол, что создаёт гипоксию в тканях, которая приводит к ослаблению деструктивного эффекта облучения, так реализуется, к слову, защитный эффект эталонного российского радиопротектора индралина [38]. А введение в данную схему глутатиона, по нашим представлениям, должно повысить радиозащитный эффект и понизить токсический эффект фенилэфрина.

Ведущую роль в патогенезе лучевой болезни при облучении в дозах до 10 Гр играет угнетение кроветворения, проявляющееся в панцитопеническом и иммунобиологическом синдромах [7]. Поэтому стимуляторы кроветворения представляются перспективными радиозащитными средствами [23]. Гранулоцитарный стимулирующий фактор (Г-КСФ), способствующий пролиферации лейкоцитов [13], был введён нами в некоторые схемы именно по данной причине. К слову, о применении Г-КСФ для смягчения лучевого синдрома сообщают авторы [39].

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 50 аутбредных самцах мышей линии ICR (CD-1) SPF-категории (массой $34,6 \pm 0,2$ г), полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук (г. Пушино). Мыши содержались в конвенциональных условиях в клетках по 5 особей при температуре в помещении 25–30 °C.

Однократное кратковременное одностороннее тотальное облучение мышей выполняли на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), мощность дозы в контейнере с мышами оставляла $0,85$ Гр/мин ± 10 %, анодное напряжение 200 кВ, алюминиевый фильтр 1,5 мм. Доза излучения – 6,5 Гр.

В качестве изучаемых препаратов в составе терапевтических схем мы использовали: тролокс (Sigma-Aldrich, Merck, США) при внутрибрюшинном введении по 0,32 мл, α -токоферола ацетат (Самарамедпром,

Россия), масляный раствор, при внутрижелудочном введении по 0,14 мл в дозировке 400 мкг/г и по 0,2 мл в дозировке 600 мкг/г, медный хлорофиллин (Macklin, Китай) при внутрибрюшинном введении по 0,32 мл, рибоксин (ОАО «Дальхимфарм», Россия) при внутрижелудочном введении по 0,5 мл, фенилэфрина гидрохлорид (препарат Мезатон производства ОАО «Дальхимфарм», Россия) при внутрибрюшинном введении по 0,32 мл, глутатион (препарат Глатион производства Шаньдун Луи Фармасьютикал, Китай) при внутрибрюшинном введении по 0,32 мл, Г-КСФ в форме пэгфилграстима (Fulphila, Mylan Pharmaceuticals, США) при подкожном введении по 0,06 мл, аскорбиновая кислота (ОАО «Дальхимфарм», Россия) при внутрижелудочном введении по 0,1 мл. Средой для растворения изучаемых веществ при внутрибрюшинном введении выступал 0,2 % раствор уротропина (производство АО «Мосагроген», Россия). Мышам из группы облучённого контроля мы вводили 0,2 % раствор уротропина в объёме 0,32 мл.

В табл. 1 приведены сведения о дозировках и сроках введения изучаемых препаратов экспериментальным группам.

Группы I, II и VII состояли из 10 мышей, группы III, IV, V и VI состояли из 5 мышей. Эвтаназия 5 мышей для отбора материала для анализов для групп I, II и VII проводилась через 4 и через 7 сут после облучения, для групп IV и VI – через 4 сут после облучения. Эвтаназию мышей из групп III и V проводили через 7 сут после облучения. Однако до этого момента дожили только по 3 мыши из этих групп.

Для оценки радиозащитной эффективности препаратов были использованы следующие показатели: масса тела, масса тимуса и селезёнки, параметры крови (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты), количество ядросодержащих клеток в костном мозге, содержание тиобарбитурат-реактивных продуктов в печени.

Массу тела животных определяли в одни и те же часы; у всех животных массу определяли индивидуально. Определение массы тимуса и селезёнки производили взвешиванием на электронных весах OHAUS Adventurer AR3130 (OHAUS Corporation, Швейцария) с ценой деления 1 мг. Определение форменных элементов крови производилось с помощью ветеринарного гематологического анализатора Mindray BC-2800 Vet (Китай).

Определение количества карионитов в бедренной кости ($n \times 10^6$ ядросодержащих клеток на бедро) мы проводили следующим образом. Очищенную от мышц бедренную кость животного мы промывали 5 % раствором уксусной кислоты объёмом 4 мл, вымывая содержимое кости шприцем, а затем подсчитывали число ядросодержащих клеток в камере Горяева. Считали клетки костного мозга при малом увеличении (объектив $\times 8$ или $\times 9$, окуляр $\times 10$ или $\times 15$). Подсчёт производился в 5 больших квадратах, разделённых на 16 маленьких. Полученное число умножали на 0,2. Так получали число клеток костного мозга в бедренной кости мыши [40].

Для определения тиобарбитурат(ТБК)-реактивных продуктов в печени мышей за основу были взяты методики В.Б. Гаврилова с соавт. [41] и С.Ю. Зайцева с соавт. [42] с внесёнными нами модификациями. Исследование было проведено по следующему алгоритму.

Предварительно взвешенная печень мышей помещалась в пробирку с 1 мл деионизированной воды, после чего она была подвергнута гомогенизации при добавлении ещё 9 мл деионизированной воды. Далее полученные гомогенаты интенсивно встряхивались и центрифуги-

Таблица 1

Сведения об экспериментальных группах и вводимых веществах
Information about experimental groups and injected substances

Сутки	Экспериментальные группы, вводимые вещества						
	I Виварный контроль	II Облучённый контроль	III	IV	V	VI	VII
0	–	Раствор Уротропина за 15–20 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр	Хлорофиллин, 100 мкг/г, за 20–30 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Тролокс, 200 мкг/г, через 30 мин после облучения	Хлорофиллин, 100 мкг/г, за 20–30 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Тролокс, 200 мкг/г, через 30 минут после облучения	Фенилэфрин, 5 мкг/г, за 15 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Глутатион, 200 мкг/г, через 30 мин после облучения	Фенилэфрин, 5 мкг/г, за 15 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Глутатион, 200 мкг/г, через 30 мин после облучения	Токоферол, 600 мкг/г, за 1 час до облучения перорально Глутатион, 500 мкг/г, за 20–30 мин до облучения Облучение в дозе 6,5 Гр Аскорбиновая кислота, 150 мкг/г, через 30 мин после облучения
1	–	–	Рибоксин, 300 мкг/г	–	Токоферол, 400 мкг/г Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Токоферол, 400 мкг/г Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Глутатион, 200 мкг/г
2	–	–	Рибоксин, 300 мкг/г	–	Хлорофиллин, 20 мкг/г Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Хлорофиллин, 20 мкг/г
3	–	–	Рибоксин, 300 мкг/г	–	Хлорофиллин, 20 мкг/г Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Хлорофиллин, 20 мкг/г
4	Эвтаназия 5 мышей	Эвтаназия 5 мышей	Рибоксин, 300 мкг/г	Эвтаназия 5 мышей	Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Эвтаназия 5 мышей Г-КСФ, 0,5 мкг/г	Эвтаназия 5 мышей Хлорофиллин, 20 мкг/г
5 и 6	–	–	–	–	–	–	–
7	Эвтаназия 5 мышей	Эвтаназия 5 мышей	Эвтаназия 3 мышей	–	Эвтаназия 3 мышей	–	Эвтаназия 5 мышей

гировались в течение 30 минут при 2000 g. Далее 0,2 мл перемешанной надосадочной жидкости вносилось в пробирки, в которые предварительно было внесено по 3 мл 2 % H_3PO_4 (ООО «ЛС», Россия) и 1 мл 0,8 % тиобарбитуровой кислоты (сокр. ТБК, CDN, Индия), в дополнительную референсную пробу вместо надосадочной жидкости вносилось 0,2 мл деионизированной воды, данная проба в дальнейшем использовалась для обнуления значений оптической плотности при проведении спектрофотометрических измерений. Далее полученные пробы инкубировались в течение 1 часа при 95 °С. После инкубации в пробы было внесено по 5 мл *n*-бутанола (АО «Экос-1», Россия), далее пробы были интенсивно перемешаны, после чего их центрифугировали при 2000 g в течение 30 мин. После центрифугирования на спектрофотометрическое исследование отбиралась верхняя, бутанольная фракция. На спектрофотометре Agilent Cary 60 фирмы Agilent Technologies (США) были зарегистрированы спектры оптической плотности в диапазоне длин волн 500–600 нм. Определение содержания ТБК-реактивных продуктов в нмоль/г печени определялось по формуле:

$$M = \frac{8,1 + 1060 \times (A_{535} - A_{580})}{m}, \quad (1)$$

где *M* – содержание ТБК-реактивных продуктов, нмоль/г печени, A_{535} – значение оптической плотности бутанольной фракции на длине волны 535 нм при длине оптического пути 1 см, A_{580} – значение оптической плотности бутанольной фракции на длине волны 580 нм при длине оптического пути 1 см, *m* – масса печени, взятой на исследование, г.

Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики (*t* критерий Стьюдента и *U* критерий Манна–Уитни). Данные представлены в виде среднего значения ± ошибка среднего ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Мыши из групп III и V начали умирать на первой неделе после облучения, чего не наблюдалось в других группах, включая даже группу облучённого контроля. Данный эффект мы посчитали следствием использованного в данных схемах режима применения рибоксина и хлорофиллина. Собственно, поэтому мы и сформировали в следующей повторности группы IV и VI, отличающиеся от групп III и V отсутствием в применяемой терапевтической схеме рибоксина и медного хлорофиллина соответственно. И в данных группах подобной быстрой гибели мышей не наблюдалось.

Ранняя гибель мышей в группах III и V могла быть вызвана тремя причинами: негативным влиянием самой процедуры введения препаратов (препараты вводились часто и в относительно больших объёмах), токсическим эффектом самих препаратов и токсическим эффектом, возникающим в следствие фармакологического взаимодействия рибоксина и хлорофиллина с другими веществами, входящими в состав используемой терапевтической схемы. Подробнее данный вопрос рассмотрен ниже, в разделе «Обсуждение».

В табл. 2 приведены сведения о массе тела мышей в дни эвтаназии, а также – массе их селезёнки и тимуса. Облучение мышей рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр привело к статистически значимому снижению массы селезёнки и массы тимуса во всех опытных груп-

пах по сравнению с группой виварного контроля. Ни одно из изучаемых веществ не способствовало восстановлению данных показателей у облучённых животных к таковым, характерным для виварного контроля.

Таблица 2

Сведения о массе некоторых органов самцов мышей ICR(CD-1) на фоне применения изучаемых терапевтических схем после острого облучения рентгеновским излучением в дозе 6,5 Гр ($M \pm m$)

Группа	Число суток, прошедших с момента облучения	Число мышей	Масса тела, г	Масса селезенки, мг	Масса тимуса, мг
I	4	5	35,4±1,1	191,8±37,4	49,8±9,8
	7	5	35±0,6	136,2±15,9	65,8±10,1
II	4	5	33,4±1,1	32,2±3	13,6±2,7
	7	5	31,4±0,7	29,4±1,6	23±2,3
III	7	3	31,3±0,9	33,3±6	14,3±4,7
IV	4	5	32,2±0,4	39,8±1,6** [#]	11,2±1
V	7	3	31	41,7±3,7*	15±3,5**
VI	4	5	32,8±0,8	56,4±6,7*	13±2,7
VII	4	5	32,6±0,7	38±1,5 [#]	12,2±0,7
	7	5	32±1	31,2±0,9***	18,6±1,8

Примечание:

*Статистически значимая разница по сравнению с группой II (в соответствующие сутки), $p \leq 0,01$;

**статистически значимая разница по сравнению с группой II (в соответствующие сутки), $p \leq 0,05$;

***статистически значимая разница по сравнению с группой V, $p \leq 0,01$;

[#]статистически значимая разница по сравнению с группой VI, $p \leq 0,01$

Мы провели гематологическое исследование, в ходе которого определялись различия между группами по показателю содержания эритроцитов. В то же время имели место выраженные тромбоцитопения и лейкопения у всех животных, подвергнутых воздействию рентгеновского излучения в дозе 6,5 Гр. Она была настолько значима, что провести анализ по содержанию конкретных популяций лейкоцитов (лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов) для многих мышей не удалось. Статистически значимое снижение по концентрации гемоглобина в крови было показано в группе III по сравнению с группой облученного контроля II (U-критерий Манна-Уитни, $p \leq 0,01$) на 7-е сут после облучения. По проценту гематокрита отмечено статистически значимое увеличение данного показателя в группах III и VII по сравнению с группой II (U-критерий Манна-Уитни, $p \leq 0,05$) на 7-е сут после облучения. Данные по содержанию лейкоцитов и тромбоцитов проиллюстрированы рисунками 1В и 1Г соответственно.

На рис. 1 приведены сведения о содержании тиобарбитурат-реактивных продуктов в печени мышей, а также – данные о числе ядросодержащих клеток в костном мозге их бедренной кости и лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

Содержание ТБК-реактивных продуктов в печени мышей, в целом, во всех группах одинаковое. Удивление вызывает то, что данный параметр одинаков для групп облученного и виварного контролей. Хотя широко известно, что ионизирующее излучение должно повышать интенсивность процессов перекисного окисления липидов [7, 21, 26, 43], в роли основного маркера которого выступает его конечный продукт – малоновый диальдегид, образующий окрашенный комплекс с ТБК [26, 43–46].

Полученный нами эффект равенства содержания ТБК-реактивных продуктов в печени облученных и не-

облученных мышей мы связываем с высокой температурой в помещении, в котором содержались мыши. Известно, что повышенная температура среды вызывает в организме липидную перекисную окисление, приводящую к повышению концентрации малонового диальдегида [47–50]. В литературе даже встречается термин «тепловой стресс» (heat stress) [47, 48, 51], обозначающий различные паталогофизиологические процессы в организме, имеющие место при воздействии на него температуры, выше той, в которой организм чувствует себя нормально. То есть, по сути, в настоящем эксперименте мыши подвергались не чисто радиационному воздействию, а комбинированному воздействию ионизирующего излучения и гипертермии.

Облучение вызвало резкое снижение числа ядросодержащих клеток в костном мозге бедренной кости (рис. 1Б), и ни одна из применяемых схем коррекции не привела к повышению данного показателя ни через 4 дня, ни через 7 сут. Отмечено статистически значимое увеличение числа лейкоцитов (рис. 1В) в группах IV и VI по сравнению с группой облученного контроля II (U – критерий Манна–Уитни, $p \leq 0,01$) на 4-е сут после облучения. Также введение препаратов в группах IV и VI привело к статистически значимому увеличению числа лейкоцитов периферической крови (рис. 1В) по сравнению с группой VII (U – критерий Манна–Уитни, $p \leq 0,05$) на 4-е сут после облучения. По числу тромбоцитов отмечено статистически значимое снижение данного показателя в группе IV по сравнению с группой облученного контроля II (U – критерий Манна–Уитни, $p \leq 0,01$) на 4-е сут после облучения. Наиболее эффективно с точки зрения повышения содержания лейкоцитов в крови облученных животных действовали терапевтические схемы VI и VII. Схема VII также эффективно показала себя, скорректировав тромбоцитопению через 7 сут после облучения (рис. 1Г): снижение содержания тромбоцитов в это время во всех облученных группах было существенно более выраженным.

Обсуждение

По причине одинакового уровня ТБК-реактивных продуктов в печени мышей из всех групп мы ничего не можем сказать о влиянии изучаемых схем совместного применения различных веществ для коррекции лучевого синдрома на метаболизм липидных радиотоксинов. Данный результат мы связываем с высокой температурой в помещении, в котором находились мыши, в связи с технической невозможностью их содержания в более комфортных условиях. Повышенное содержание ТБК-реактивных продуктов в печени всех мышей, включая группу виварного контроля, мы объясняем гипертермией.

На клеточном уровне описаны аддитивные и синергетические эффекты при комбинированном действии облучения и гипертермии [52, 53]. Однако в нашей работе, оценивая содержание ТБК-реактивных продуктов в печени (рис. 1А), об этом всё же говорить не приходится. Если бы имело место сложение или усиление эффектов, то тогда бы в группе облученного контроля содержание ТБК-реактивных продуктов было бы выше, чем в группе виварного контроля. В нашем же случае у необлученных мышей уровень ТБК-реактивных продуктов в печени резко возрос до уровня, свойственного облученным животным, а у облученных животных дополнительного повышения уровня окислительного стресса под действием повышенной температуры среды не наблюдалось. Хотя здесь необходимо указать, что в указанных в начале абзаца работах приводятся сведения не о липидной пе-

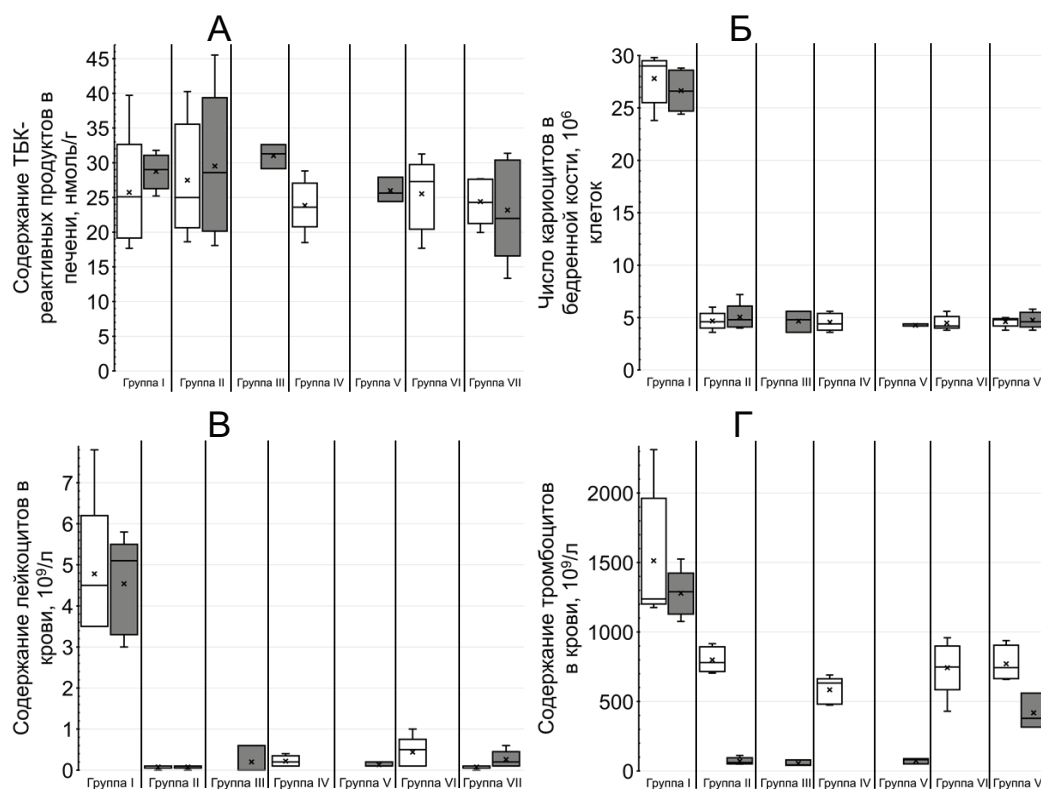


Рис. 1. Сравнение изучаемых физиологических параметров в группах мышей (указаны внизу графиков) через 4 сут (белые прямоугольники) и через 7 сут (серые прямоугольники) после воздействия рентгеновского излучения в дозе 6,5 Гр. А. Относительное содержание тиобарбитурат-реактивных продуктов в печени. Б. Содержание кариоцитов в бедренной кости. В. Содержание лейкоцитов в крови. Г. Содержание тромбоцитов в крови

Fig. 1. Comparison of the different studied physiological parameters in groups of mice (shown at the bottom of the graphs) after 4 days (white rectangles) and 7 days (gray rectangles) after exposure to X-ray radiation at a dose of 6.5 Gy. A. The relative content of thiobarbituric-reactive products in the liver. Б. The content of karyocytes in the femur. В. The content of white blood cells in the blood. Г. Platelet count in the blood

роксидации, а о повреждениях ДНК [52] и реже – клеточной гибели [52, 53].

Схемы VI и VII в некоторой степени улучшили ситуацию с радиационно-индуцированной лейкоцитопенией. На основании этого можно говорить о смягчении ими тяжести лучевого синдрома.

Схемы III и IV предусматривали внутрибрюшинное введение перед облучением медного хлорофиллина в дозировке 100 мкг/г массы тела. О радиозащитных свойствах данного соединения достаточно много сообщений в литературе [9, 33, 54, 55]. В нашем недавнем исследовании [34] для указанного выше режима использования хлорофиллина мы рассчитали значение фактора изменения дозы (ФИД) – отношения дозы ионизирующего излучения для получивших данный радиозащитный препарат животных к равноэффективной дозе для животных, не получавших препарат. Оно составило 1,1.

После облучения мышам из групп III и IV был введён тролокс – водорастворимая форма витамина Е. Несмотря на то, что его введение до облучения не обеспечивает защиты мышам от радиации [34], не исключено, что тролокс, являющийся эталонным антиоксидантом [30], может смягчить последствия облучения при введении после него. Тем более, что о радиозащитных свойствах данного соединения есть сообщения в литературе [31]. В последующие дни мышам из группы IV препараты больше не вводились, в то время как животным из группы III внутрибрюшинно вводился рибоксин (инозин) в дозировке 300 мкг/г массы тела.

Мы ранее показали, что ФИД рибоксина при профилактическом внутрибрюшинном введении мышам со-

ставляет всего лишь 1,07 [56]. Авторы [2] сообщают, что при введении в желудочно-кишечный тракт рибоксин проявляет существенно более выраженные радиозащитные свойства, чем при внутрибрюшинном введении. Поэтому в настоящей работе мы приняли решение вводить рибоксин внутрижелудочно.

О радиозащитных свойствах рибоксина достаточно много сообщений в литературе [2, 23, 35, 57, 58]. Данное вещество можно вполне считать признанным радиозащитным препаратом [23]. Однако чётких предположений относительно молекулярного механизма радиозащитного действия инозина в литературе нет. М.В. Васин и И.Г. Ушаков объясняют его тем, что нуклеозиды являются естественными метаболитами, а общим их свойством является способность усиливать анаболические процессы по механизму субстратного регулирования, что приводит к интенсификации синтеза белка и нуклеиновых кислот и ускорению процессов репарации радиационных повреждений ДНК [59].

При этом рибоксин считается нетоксичным соединением, что является большой редкостью среди радиозащитных препаратов [1]. Согласно данным из работы [60], то ЛД₅₀ инозина при внутрибрюшинном введении мышам составляет 3175 мкг/г.

В настоящей работе у мышам из группы III, которым давали рибоксин, наблюдается некоторое повышение содержания лейкоцитов. Некоторая коррекция лейкоцитопении наблюдается и в группе IV, получившей только хлорофиллин и тролокс. Однако при этом некоторые мышам из группы III погибли в первую неделю после облучения, что не произошло в группе IV. То есть рибоксин, несмотря на то, что он привёл к небольшой коррек-

ции лейкопении в целом, повлиял на состояние мышей негативно, что вызвало их гибель. Хотя, к слову, данная гибель могла быть вызвана не влиянием самого рибоксина, а ежедневными внутрижелудочными введениями относительно большого объёма раствора – 0,5 мл.

Данный аспект требует в дальнейшем внимательного изучения: необходимо выяснить, может ли сам по себе рибоксин усугубить течение лучевой болезни, а также – может ли данный эффект появиться в результате фармакологического взаимодействия рибоксина с другими веществами. Под фармакологическим взаимодействием мы понимаем не столько непосредственные химические реакции между веществами, введёнными в организм (хотя этот аспект тоже входит в это понятие), сколько результат от совокупности реакций организма на введённые препараты.

Так, не исключено, что негативно влияет на организм совместное применение тролокса и рибоксина или, что нам представляется более вероятным, медного хлорофиллина и рибоксина. Но это требует пристального изучения.

Говоря про медный хлорофиллин, нельзя не упомянуть нашу недавнюю работу [61], в которой мы показали, что данное вещество, не оказывающее токсического действия при пероральном введении, при внутрибрюшинном введении мышам относительно токсично: LD_{50} составляет $633 \pm 37,2$ мкг/г.

Помимо схем III и IV, где хлорофиллин вводился перед облучением, подобно его использованию в работе [34], данное вещество входило в состав схем V и VII, где оно вводилось в дозировке 20 мкг/г через 2 и 3 сут после облучения, а также, но только для схемы VII, через 4 сут после облучения. То есть суммарно введённые дозировки данного вещества составили 40 мкг/г для группы V и 60 мкг/г для группы VII. И при этом в группе V началась гибель мышей, чего не было ни в аналогичной ей, кроме наличия в схеме хлорофиллина, группе VI, ни в группе VII, получившей в полтора раза больше хлорофиллина.

Анализируя данный результат, можно выдвинуть предположение, что это было вызвано фармакологическим взаимодействием медного хлорофиллина с каким-либо компонентом схемы V. Препаратами, используемыми в схемах V и VI, но отсутствующими в схеме VII, были фенилэфрин и Г-КСФ в форме пэгфилграстима.

Фенилэфрин, вводимый мышам из групп V и VI, за 15 минут до облучения, является селективным α_1 -адреномиметиком [36, 37]. Аналогичными свойствами обладает табельный российский радиопротектор индралин, реализующий радиопротекторный эффект именно за счёт взаимодействия с α_1 -адренорецепторами, что приводит к спазму стенок артериол, приводящему к тканевой гипоксии, что способствует снижению выраженности радиационно-индуцированных свободно-радикальных реакций [38]. К слову, для фенилэфрина уже описаны радиозащитные свойства [36].

Однако данному веществу свойственна присущая всем сильным радиопротекторам высокая химическая токсичность: LD_{50} данного соединения при внутрибрюшинном введении мышам составляет 89 мкг/г [62]. И не исключено, что при попадании в организм с медным хлорофиллином данное вещество может давать негативный эффект.

Однако хлорофиллин был введён в организм мышей спустя 2 сут после применения фенилэфрина. Поэтому данное фармакологическое взаимодействие представляется маловероятным.

Вместе с хлорофиллином мышам из группы V мы вводили Г-КСФ в форме пэгфилграстима. В описании в

данному препарату написано: «Пэгфилграстим – это ковалентный конъюгат филграстима, рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), с одной молекулой полиэтиленгликоля (массой 20 кДа), с пролонгированным действием в результате снижения почечного клиренса. Аналогично филграстиму, пэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, заметно увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови в течение 24 ч и вызывает небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов».

Г-КСФ является цитокином, стимулирующем пролиферацию лейкоцитов [13]. В литературе прямо указывается на его радиозащитный эффект [39], что является вполне логичным, так как данный препарат способствует коррекции панцитопенического и, в большей степени, – иммунобиологического синдромов лучевой болезни, занимающих ключевое место в её патогенезе при облучении в дозах меньше 10 Гр [7].

Собственно, не удивительно, что в группе VI наблюдается наибольшее повышение содержания лейкоцитов, по сравнению с другими облучёнными группами. Однако при этом, при включении в данную схему медного хлорофиллина, что было сделано для группы V, лечебный эффект Г-КСФ пропадает, а мыши погибают. То есть происходит даже повышение тяжести лучевой болезни.

В литературе нет прямого описания эффекта фармакологического взаимодействия Г-КСФ и медного хлорофиллина. Можно предположить, что Г-КСФ вызывает пролиферацию предшественников лейкоцитов, которые в это время становятся очень восприимчивыми к токсическим свойствам медного хлорофиллина. Однако в работах [54, 55] сообщается, что медный хлорофиллин, наоборот, проявлял протекторные свойства в отношении быстроделющихся клеток в организме, подвергнутом воздействию ионизирующего излучения. Возможно, медный хлорофиллин запускает какие-то процессы клеточного сигналинга, которые в случае одновременной реализации с таковыми, запускаемыми Г-КСФ, приводят к ухудшению состояния.

Некоторое повышение содержания лейкоцитов в крови наблюдалось при использовании терапевтической схемы VII. Кроме того, у животных в данной группе не произошло снижения содержания тромбоцитов в крови через неделю после облучения по сравнению с их содержанием через 4 сут после облучения, что наблюдалось в других облучённых группах, которые были исследованы через неделю после облучения.

Через 2, 3 и 4 сут соответствующей группе вводили медный хлорофиллин в дозировке 20 мкг/г массы тела. В литературе имеются сообщения о том, что хлорофиллин может способствовать процессам кроветворения [63, 64]. Однако главным веществом в терапевтической схеме VII мы считаем глутатион. По нашему предположению, он проявил радиопротекторные свойства при введении до облучения и радиомодуляторные – за счёт введения через сутки после облучения. Как уже указывалось во введении, в данную схему также были введены аскорбиновая кислота и токоферол, что должно было привести к более эффективному восстановлению окисленного глутатиона [27–29].

Глутатион реализует радиозащитный эффект за счёт сульфгидрильной группы остатка цистеина в составе его молекулы. По механизму действия глутатион, в целом, можно отнести в ту же группу радиопротекторов, к которой относится сам цистеин, а также и другие низко-

молекулярные соединения, содержащие в своём составе сульфгидрильные группы: цистамин, цистеамин, амифостин и др.

Подытоживая вышесказанное, можно сказать, что на основании оценки, проведённой в настоящем исследовании, наиболее заслуживающими внимание в будущих исследованиях можно считать терапевтические схемы VI и VII. Необходимо выявить вклад каждого компонента данных схем в общий радиозащитный эффект и установить, как эти эффекты сочетаются в составе единой терапевтической схемы: аддитивно, синергически или, быть может, антагонистически. Последнее можно, на наш взгляд, сказать про конечный эффект от совместного применения медного хлорофиллина и Г-КСФ.

Также не исключено, что эффективность изучаемых в настоящей работе схем смягчения лучевого синдрома будет отличаться при облучении другим типом излучения, другой дозе или режиме облучения. Поэтому данный аспект представляется целесообразным проработать в будущих исследованиях.

Заключение

На основании оценки ряда физиологических показателей, главным образом – содержания лейкоцитов в

крови, у мышей, подвергшихся разовому воздействию рентгеновского излучения в дозе 6,5 Гр при попытках коррекции лучевого синдрома несколькими терапевтическими схемами, предполагающими совместное использование нескольких веществ, мы считаем наиболее перспективным использование глутатиона на фоне дополнительной терапии витаминами С и Е с возможным использованием хлорофиллина, а также Г-КСФ и других ростовых факторов. Перспективным представляется и разработка схем, предполагающих использование α -адреномиметиков, таких как фенилэфрин или индралин, совместно с различными радиомитигаторами и радиомодуляторами. Однако при этом необходимо не допускать совместного использования веществ, фармакологическое взаимодействие между которыми может привести к усугублению течения лучевой болезни. В качестве примера такой ситуации можно привести совместное использование медного хлорофиллина и Г-КСФ, приводящее к резкому ухудшению состояния облучённых мышей. В целом, эффекты от совместного использования различных веществ в терапевтических и профилактических схемах коррекции лучевого синдрома нуждаются во всестороннем исследовании.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рождественский Л.М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. №3. С. 279–290. doi: 10.31857/S086980312003011X.
2. Вернигоров Л.А., Жорова Е.С., Попов Б.А., Парфенова И.М. Совместное профилактическое применение рибоксина и альгисорба при поступлении в желудочно-кишечный тракт крыс ^{239}Pu // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т.45. №2. С. 201–206.
3. Жорова Е.С., Калистратова В.С., Нисимов П.Г., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Комплексное применение индрина и ферроцина при комбинированном воздействии на организм внешнего γ -облучения и инкорпорации ^{137}Cs // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т.50. №2. С.171–179.
4. Калистратова В.С., Жорова Е.С., Беляев И.К., Нисимов П.Г., Парфенова И.М., Тищенко Г.С. Проблемы ускорения выведения радиоактивных веществ из организма // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т.57. №1. С.5–16.
5. Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н., Семёнова Л.А., Галкин А.А. Противолучевые свойства индрина при совместном применении с цистамином и мексидином // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т.51. №2. С.243–246.
6. Поздеев А.В. Экспериментальное исследование содержание кортизола в крови при радиационном облучении // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2013. №7. С.53–54.
7. Лысенко Н.П., Пак В.В., Рогожина Л.В., Кусурова З.Г. Радиобиология. СПб: Лань, 2023. 572 с.
8. Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. № 4. С.378–395. doi: 10.31857/S0869803120040128.
9. Geric M., Gajski G., Mihaljevic B., Miljanic S., Domijan A.M., Garaj-Vrhovac V. Radioprotective Properties of Food Colorant Sodium COPPER Chlorophyllin on Human Peripheral Blood Cells in Vitro // Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2019. V.845. P. 403027. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.02.008.
10. Upadhyaya A., Zhou P., Meng Z., Wang P., Zhang G., Jia Q., Tan J., Li X., Hu T., Liu N., Wang S., Liu X., Wang H., Zhang C., Zhao F., Yan Z., Wang X., Zhang X., Zhang W. Radioprotective Effect of Vitamin E on Salivary Glands after Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: a Randomized-Controlled Trial // Nuclear Medicine Communications. 2017. V.38. No.11. P.891–903. doi: 10.1097/MNM.0000000000000727.
11. Torun N., Muratli A., Serim B.D., Ergulen A., Altun G.D. Radioprotective Effects of Amifostine, L-Carnitine and Vitamin E in Preventing Early Salivary Gland Injury due to Radioactive Iodine Treatment // Current Medical Imaging Reviews. 2019. V.15. No.4. P.395–404. doi: 10.2174/1573405614666180314150808.
12. Gonzalez E., Cruces M.P., Pimentel E., Sanchez P. Evidence that the Radioprotector Effect of Ascorbic Acid Depends on the Radiation Dose Rate // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2018. V.62. P.210–214. doi: 10.1016/j.etap.2018.07.015.
13. Gilevich I.V., Fedorenko T.V., Pashkova I.A., Porkhanov V.A., Chekhonin V.P. Effects of Growth Factors on Mobilization of Mesenchymal Stem Cells // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. V.162. No.5. P.684–686. doi: 10.1007/s10517-017-3687-0.
14. Averill-Bates D.A. The Antioxidant Glutathione // Vitamins and Hormones. 2023. V.121. P. 109–141. doi: 10.1016/bs.vh.2022.09.002.
15. Истомина А.А., Челомин В.П., Довженко Н.В., Куриленко В.В., Федоренко Ю.В., Бельчева Н.Н. Активность антиоксидантных ферментов и содержание глутатиона в пищеварительных органах морских беспозвоночных из залива Посьета Японского моря // Биология моря. 2018. Т.44. №4. С. 290–296. doi: 10.1134/S0134374518040101.
16. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione Transferases // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2005. V.45. P. 51–88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.
17. Tang M., Li R., Chen P. Exogenous Glutathione can Alleviate Chromium Toxicity in Kenaf by Activating Antioxidant System and Regulating DNA Methylation // Chemosphere. 2023. No.337. P. 139305. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.139305.
18. Eroglu A., Dogan Z., Kanak E.G., Atli G., Canli M. Effects of Heavy Metals (Cd, Cu, Cr, Pb, Zn) on Fish Glutathione Metabolism // Environmental Science and Pollution Research International. 2015. V.22. No.5. P. 3229–3237. doi: 10.1007/s11356-014-2972-y.
19. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М., Пальмина Н.П., Храпова Н.Г. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975. 213 с.
20. Lin Y., Chen X., Yu C., Xu G., Nie X., Cheng Y., Luan Y., Song Q. Radiotherapy-Mediated Redox Homeostasis-Controllable Nanomedicine for Enhanced Ferroptosis Sensitivity in Tumor Therapy // Acta Biomaterialia. 2023. No.159. P. 300–311. doi: 10.1016/j.actbio.2023.01.022.
21. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) / Под ред. В.К. Мазурика, М.Ф. Ломанова. М.: Физматлит, 2004. 448 с.
22. Журавлёв А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение. М.: Белые альфы, 2014. 304 с.
23. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М.: Книгмемуар, 2020. 239 с.
24. Jokay I., Kelemenics K., Gyuris A., Minarovits J. S-Methylthio-Cysteine and Cystamine are Potent Stimulators of Thiol Production and Glutathione Synthesis // Life Sciences. 1998. V. 62. No.2. P. PL27-33. doi: 10.1016/S0024-3205(97)01066-7.
25. Шарапов М.Г., Гудков С.В., Ланкин В.З., Новоселов В.И. Роль глутатионпероксидазы и пероксиредоксинов при свободнорадикальных патологиях // Биохимия. 2021. Т.86. №11. С. 1635–1653. doi: 10.31857/S0320972521110038.
26. Inal M.E., Akgun A., Kahraman A. Radioprotective Effects of Exogenous Glutathione Against Whole-Body Gamma-Ray Irradiation: Age- and Gender-Related Changes in Malondialdehyde Levels, Superoxide Dismutase and Catalase Activities in Rat Liver // Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 2002. V.24. No.4. P. 209–212. doi: 10.1358/mf.2002.24.4.678452.
27. Foyer C.H., Kunert K. The Ascorbate-Glutathione Cycle Coming of Age // Journal of Experimental Botany. 2024. V.75. No.9. P. 2682–2699. doi: 10.1093/jxb/erae023.
28. Yemelyanov V.V., Prikaziuk E.G., Lastochkin V.V., Aresheva O.M., Chirkova T.V. Ascorbate-Glutathione Cycle in Wheat and Rice Seedlings under Anoxia and Subsequent Reaeration // Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selektii. 2024. V.28. No.1. P. 44–54. doi: 10.18699/vjgb-24-06.
29. Mishra B., Chand S., Singh Sangwan N. ROS Management is Mediated by Ascorbate-Glutathione-Alpha-Tocopherol Triad in Co-Ordination with Sec-

- ondary Metabolic Pathway under Cadmium Stress in *Withania Somnifera* // *Plant Physiology and Biochemistry: PPB*. 2019. V.139. P. 620–629. doi: 10.1016/j.plaphy.2019.03.040.
30. Зерний Е.Ю., Головастова М.О., Бакшеева В.Е., Кабанова Е.И., Ишутина И.Е., Ганчарова О.С., Гусев А.Е., Савченко М.С., Лобода А.П., Сотникова Л.Ф., Замятин А.А., Филиппов П.П., Сенин И.И. Изменения биохимических свойств слезной жидкости при развитии хронической формы синдрома сухого глаза в посленаркозный период // *Биохимия*. 2017. Т.82. №1. С. 137–148.
 31. McClain D.E., Kalinich J.F., Ramakrishnan N. Trolox Inhibits Apoptosis in Irradiated MOLT-4 Lymphocytes // *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1995. V.9. No.13. P. 1345–1354. doi: 10.1096/fasebj.9.13.7557025.
 32. Ding S.S., Sun P., Zhang Z., Liu X., Tian H., Huo Y.W., Wang L.R., Han Y., Xing J.P. Moderate Dose of Trolox Preventing the Deleterious Effects of Wi-Fi Radiation on Spermatozoa in Vitro through Reduction of Oxidative Stress Damage // *Chinese Medical Journal*. 2018. V. 131. No.4. P. 402–412. doi: 10.4103/0366-6999.225045.
 33. Kumar S.S., Shankar B., Sainis K.B. Effect of Chlorophyllin against Oxidative Stress in Splenic Lymphocytes in Vitro and in Vivo // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004. V.1672. No.2. P. 100–111. doi: 10.1016/j.bba-gen.2004.03.002.
 34. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Сравнительная оценка радиопротекторных свойств медного хлорофиллина, тролокса и индралина в эксперименте на мышах // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024. Т. 177. № 3. С. 316–321. doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-3-316-321.
 35. Попова Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И. Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014. Т. 54. № 1. С. 38–49. doi: 10.7868/S0869803114010135.
 36. Xiang B., Han L., Wang X., Tang L., Li K., Li X., Zhao X., Xia M., Zhou X., Zhang F., Liu K.J. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Upregulation by Phenylephrine Reduces Radiation Injury in Submandibular Gland // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016. V. 96. No.3. P. 538–546. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2442.
 37. Eccles R. Substitution of Phenylephrine for Pseudoephedrine as a Nasal Decongestant. An Illogical Way to Control Methamphetamine Abuse // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007. V.63. No.1. P. 10–14. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02833.x.
 38. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Михайлов П.П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Вторая типография Минздрава РФ, 1994. 436 с.
 39. Yamaguchi M., Suzuki M., Funaba M., Chiba A., Kashiwakura I. Mitigative Efficacy of the Clinical Dosage Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Romiplostim in Mice with Severe Acute Radiation Syndrome // *Stem Cell Research & Therapy*. 2020. V.11. No.1. P. 339. doi: 10.1186/s13287-020-01861-x.
 40. Mantz J.M. Method for the Quantitative Examination of Bone Marrow of White Rats // *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales*. 1957. V.151. No.11. P. 1957–1960.
 41. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Магуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии*. 1987. Т. 33. № 1. С. 118–122.
 42. Zaitsev S., Mishurov A., Bogolyubova N. Comparative Study of the Antioxidant Protection Level in the Duroc Boar Blood Based on the Measurements of Active Products of the Thiobarbituric Acid // *Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East (AFE-2021)*. 2021. V.2. P. 500–506. doi: 10.1007/978-3-030-91405-9_55.
 43. Abadi S., Shirazi A., Alizadeh A.M., Changizi V., Najafi M., Khalighfar S., Nosrati H. The Effect of Melatonin on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Activity, and Malondialdehyde Levels in the Targeted and the Non-targeted Lung and Heart Tissues after Irradiation in Xenograft Mice Colon Cancer // *Current Molecular Pharmacology*. 2018. V.11. No.4. P. 326–335. doi: 10.2174/1874467211666180830150154.
 44. Симонова Н.В., Доровских В.А., Кропотов А.В., Котельникова М.А., Штарберг М.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А., Кабар М.А. Сравнительная эффективность янтарной кислоты и Реамберина при окислительном стрессе в эксперименте // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018. Т. 70. С. 78–82. doi: 10.12737/article_5c126dcf73b749.24896834.
 45. Поздеев А.В., Гугало В.П. Влияние препарата хлорофилла на содержание малонового диальдегида при радиационной патологии // *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. 2012. №2. С. 107–109.
 46. Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. и др. Дизрегуляторная патология нервной системы. М.: Медицинское информационное агенство, 2009. 455 с.
 47. Ogbuagu N.E., Aluwong T., Ayo J.O., Sumanu V.O. Effect of Fisetin and Probiotic Supplementation on Erythrocyte Osmotic Fragility, Malondialdehyde Concentration and Superoxide Dismutase Activity in Broiler Chickens Exposed to Heat Stress // *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2018. V.80. No.12. P. 1895–1900. doi: 10.1292/jvms.18-0477.
 48. Cui Y., Liu B., Xie J., Xu P., Habte-Tsion H.M., Zhang Y. Effect of Heat Stress and Recovery on Viability, Oxidative Damage, and Heat Shock Protein Expression in Hepatic Cells of Grass Carp (*Ctenopharyngodon Idellus*) // *Fish Physiology and Biochemistry*. 2014. V.40. No.3. P. 721–729. doi: 10.1007/s10695-013-9879-2.
 49. Qari S.A., Alahmadi A.A., Ali S.S., Mohammedsalem Z.M., Ibrahim R.F.A., El-Shitany N.A. Effect of Prolonged Whole-Body Hyperthermia on Adult Male Rat Testes and the Protective Role of Vitamin C and E: A Histological and Biochemical Study // *Andrologia*. 2021. V.53. No.7. P. e14075. doi: 10.1111/and.14075.
 50. Панфилов С.В., Кучеренко А.Н., Нуженко Е.М., Шестакова В.Д., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Изучение возможности фитокоррекции процессов перекисного окисления липидов в условиях гипертермии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023. Т.22. №S6. С. 92.
 51. Zhou J., Yue S., Xue B., Wang Z., Wang L., Peng Q., Hu R. Effect of Hyperthermia on Cell Viability, Amino acid Transfer, and Milk Protein Synthesis in Bovine Mammary Epithelial Cells // *Journal of Animal Science and Technology*. 2022. V.64. No.1. P. 110–122. doi: 10.5187/jast.2021.e128.
 52. Кабаков А.Е., Анохин Ю.Н., Лебедева Т.В. Реакции нормальных и опухолевых клеток и тканей на гипертермию в сочетании с ионизирующей радиацией. Обзор // *Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2018. Т.27. №4. С. 141–154. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-141-154.
 53. Толкаева М.С., Филимонова А.Н., Воробей О.А., Евстратова Е.С., Петин В.Г. Закономерности проявления синергического взаимодействия тяжелых металлов с гипертермией или ионизирующим излучением // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.60. №5. С. 524–531. doi: 10.31857/S0869803120050094.
 54. Morales-Ramirez P., Garcia-Rodriguez M.C. *In Vivo* Effect of Chlorophyllin on Gamma-Ray-Induced Sister Chromatid Exchange in Murine Bone Marrow Cells // *Mutation Research*. 1994. V.320. No.4. P. 329–334. doi: 10.1016/0165-1218(94)90085-x.
 55. Morales-Ramirez P., Mendiola-Cruz M.T. *In Vivo* Radioprotective Effect of Chlorophyllin on Sister Chromatid Exchange Induction in Murine Spermatogonial Cells // *Mutation Research*. 1995. V.344. No.1-2. P. 73–78. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1.
 56. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Сравнение радиопротекторных свойств рибоксина (инозина) и индралина при профилактическом введении в дозировках 100 мг/кг по критерию выживаемости облучённых мышей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2024. Т.69. №2. С. 18–23. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23.
 57. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013. Т.53. №5. С. 459–467. doi: 10.7868/S0869803113050160.
 58. Сычёва Л.П., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. Антимуtagenное действие противолучевых препаратов в эксперименте на мышах // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019. Т.59. №4. С. 388–393. doi: 10.1134/S086980311904012X.
 59. Васин М.В., Ушаков И.Б. Потенциальные пути повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующего излучения с помощью радиомитигаторов // *Успехи современной биологии*. 2019. Т.139. №3. С. 235–253. doi: 10.1134/S0042132419030098.
 60. Eliseev V.V., Marikhina B.L. Comparative Study of Antihypoxic Properties of Some Nucleosides and Nucleotides // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1986. V.20. P. 160–162. doi: 10.1007/BF00758559.
 61. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Оценка острой токсичности хлорофиллина и тролокса для возможности изучения их радиопротекторных свойств // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024. Т.177. №1. С. 53–56. doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-1-53-56.
 62. Sofia R.D., Knobloch L.C. Influence of Acute Pretreatment with Delta 9-Tetrahydrocannabinol on the LD₅₀ of Various Substances that Alter Neurohumoral Transmission // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1974. V.28. No.2. P. 227–234. doi: 10.1016/0041-008x(74)90008-8.
 63. Hayes M., Ferruzzi M.G. Update on the Bioavailability and Chemopreventative Mechanisms of Dietary Chlorophyll Derivatives // *Nutrition research*. 2020. V.81. P. 19–37. doi: 10.1016/j.nutres.2020.06.010.
 64. Suryavanshi S., Sharma D., Checker R., Thoh M., Gota V., Sandur S.K., Sainis K.B. Amelioration of Radiation-Induced Hematopoietic Syndrome by an Antioxidant Chlorophyllin through Increased Stem Cell Activity and Modulation of Hematopoiesis // *Free Radical Biology & Medicine*. 2015. V. 85. P. 56–70. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.007.

REFERENCES

1. Rozhdestvenskiy L.M. Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russian Crisis Period: Actual Approaches Searching. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;3:279–290 (In Russ.). doi: 10.31857/S086980312003011X.
2. Vernigorova L.A., Zhorova Ye.S., Popov B.A., Parfenova I.M. Combined Prophylactic Administration of Riboxin and Algisorbium at ²³⁹Pu Intake into Gastrointestinal Tract of Rats. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2005;45;2:201–206 (In Russ.).
3. Zhorova Ye.S., Kalistratova V.S., Nisimov P.G., Parfenova I.M., Tishchenko G.S. Complex Application of Indraline and Pherocine for the Combined Exposure on the Organism of External γ -Irradiation and Incorporation of ¹³⁷Cs. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology 2010;50;2:171–179 (In Russ.).

4. Kalistratova V.S., Zhorova Ye.S., Belyayev I.K., Nisimov P.G., Parfenova I.M., Tishchenko G.S. Problems of Acceleration for Radionuclide Decorporation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2012;57:1: 5–16 (In Russ.).
5. Vasin M.V., Antipov V.V., Komarova S.N., Semonova L.A., Galkin A.A. Radioprotective Properties of Indralin at its Combined Application with Cystamine and Mexamine. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2011;51:2: 243–246 (In Russ.).
6. Pozdeyev A.V. Experimental study of the content of cortisol in the blood during radiation exposure. *Vestnik Kurskoy Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii* = Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. 2013;7:53–54 (In Russ.).
7. Lysenko N.P., Pak V.V., Rogozhina L.V., Kusurova Z.G. *Radiobiologiya* = Radiobiology. St. Petersburg, Lan' Publ., 2023. 572 p. (In Russ.).
8. Vasin M.V. B-190 (Indralin) in the Light of History of Formation of Ideas of the Mechanism of Action of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60:4:378–395 (In Russ.). doi: 10.31857/S0869803120040128.
9. Geric M., Gajski G., Mihaljevic B., Miljanic S., Domijan A.M., Garaj-Vrhovac V. Radioprotective Properties of Food Colorant Sodium Copper Chlorophyllin on Human Peripheral Blood Cells in Vitro. *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2019;845:403027. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.02.008.
10. Upadhyaya A., Zhou P., Meng Z., Wang P., Zhang G., Jia Q., Tan J., Li X., Hu T., Liu N., Wang S., Liu X., Wang H., Zhang C., Zhao F., Yan Z., Wang X., Zhang X., Zhang W. Radioprotective Effect of Vitamin E on Salivary Glands After Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: a Randomized-Controlled Trial. *Nuclear Medicine Communications*. 2017;38;11:891–903. doi: 10.1097/MNM.0000000000000727.
11. Torun N., Muratli A., Serim B.D., Ergulen A., Altun G.D. Radioprotective Effects of Amifostine, L-Carnitine and Vitamin E in Preventing Early Salivary Gland Injury due to Radioactive Iodine Treatment. *Current Medical Imaging Reviews*. 2019;15:4:395–404. doi: 10.2174/1573405614666180314150808.
12. Gonzalez E., Cruces M.P., Pimentel E., Sanchez P. Evidence that the Radioprotector Effect of Ascorbic Acid Depends on the Radiation Dose Rate. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2018;62:210–214. doi: 10.1016/j.etap.2018.07.015.
13. Gilevich I.V., Fedorenko T.V., Pashkova I.A., Porkhanov V.A., Chekhonin V.P. Effects of Growth Factors on Mobilization of Mesenchymal Stem Cells. *Bulletin of Experimental Biology*. 2017;162;5:684–686. doi: 10.1007/s10517-017-3687-0.
14. Averill-Bates D.A. The Antioxidant Glutathione. *Vitamins and Hormones*. 2023;121:109–141. doi: 10.1016/bs.vh.2022.09.002.
15. Istomina A.A., Chelomin V.P., Dovzhenko N.V., Kurilenko V.V., Fedorets Yu.V., Bel'cheva N.N. Activity of Antioxidant Enzymes and Glutathione Content in the Digestive Organs of Marine Invertebrates from Posyet Bay, Sea of Japan. *Biologiya Morya* = Biology of the Sea. 2018;44;4:290–296 (In Russ.). doi: 10.1134/S0134347518040101.
16. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione Transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2005;45:51–88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.
17. Tang M., Li R., Chen P. Exogenous Glutathione can Alleviate Chromium Toxicity in Kenaf by Activating Antioxidant System and Regulating DNA Methylation. *Chemosphere*. 2023;337:139305. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.139305.
18. Eroglu A., Dogan Z., Kanak E.G., Atli G., Canli M. Effects of Heavy Metals (Cd, Cu, Cr, Pb, Zn) on Fish Glutathione Metabolism. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2015;22;5:3229–3237. doi: 10.1007/s11356-014-2972-y.
19. Burlakova Ye.B., Alesenko A.V., Molochkina Ye.M., Pal'mina N.P., Khrapova N.G. *Bioantioxidanty v Luchevoe Porazhenii i Zlokachestvennom Roste* = Bioantioxidants in Radiation Injury and Malignant Growth. Moscow, Nauka Publ., 1975. 213 p. (In Russ.).
20. Lin Y., Chen X., Yu C., Xu G., Nie X., Cheng Y., Luan Y., Song Q. Radiotherapy-Mediated Redox Homeostasis-Controllable Nanomedicine for Enhanced Ferroptosis Sensitivity in Tumor Therapy. *Acta Biomaterialia*. 2023;159:300–311. doi: 10.1016/j.actbio.2023.01.022.
21. Kudryashov Yu.B. *Radiatsionnaya Biofizika (Ioniziruyushchiye Izлучeniya)* = Radiation Biophysics (Ionizing Radiation). Ed. V.K. Mazurik, M.F. Lomanov. Moscow, Fizmatlit Publ., 2004. 448 p. (In Russ.).
22. Zhuravlyov A.I., Zubkova S.M. *Antioxidanty. Svobodnoradikal'naya Patologiya, Starenie* = Antioxidants. Free Radical Pathology, Aging. Moscow, Belye al'vy Publ., 2014. 304 p. (In Russ.).
23. Vasin M.V. *Protivoluchevyye Lekarstvennyye Sredstva* = Anti-Radiation Drugs. Moscow, Kniga-Memuar Publ., 2020. 239 p. (In Russ.).
24. Jokay I., Kelemenics K., Gyuris A., Minarovits J. S-Methylthio-Cysteine and Cystamine are Potent Stimulators of Thiol Production and Glutathione Synthesis. *Life Sciences*. 1998;62;2:PL27–33. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01066-7.
25. Sharapov M.G., Gudkov S.V., Lankin V.Z., Novoselov V.I. The Role of Glutathione Peroxidases and Peroxiredoxins in Free Radical Pathologies. *Biokhimiya* = Biochemistry. 2021;86;11:1635–1653 (In Russ.). doi: 10.31857/S0320972521110038.
26. Inal M.E., Akgun A., Kahraman A. Radioprotective Effects of Exogenous Glutathione Against Whole-Body Gamma-Ray Irradiation: Age- and Gender-Related Changes in Malondialdehyde Levels, Superoxide Dismutase and Catalase Activities in Rat Liver. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002;24;4:209–212. doi: 10.1358/mf.2002.24.4.678452.
27. Foyer C.H., Kunert K. The Ascorbate-Glutathione Cycle Coming of Age. *Journal of Experimental Botany*. 2024;75;9:2682–2699. doi: 10.1093/jxb/erae023.
28. Yemelyanov V.V., Prikaziuk E.G., Lastochkin V.V., Aresheva O.M., Chirkova T.V. Ascorbate-Glutathione Cycle in Wheat and Rice Seedlings under Anoxia and Subsequent Reaeration. *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selekcii*. 2024;28;1:44–54. doi: 10.18699/vjgb-24-06.
29. Mishra B., Chand S., Singh Sangwan N. ROS Management is Mediated by Ascorbate-Glutathione-Alpha-Tocopherol Triad in Co-ordination with Secondary Metabolic Pathway under Cadmium Stress in Withania Somnifera. *Plant Physiology and Biochemistry*: PPB. 2019;139:620–629. doi: 10.1016/j.plaphy.2019.03.040.
30. Zerniy Ye.Yu., Golovastova M.O., Baksheeva V.Ye., Kabanova Ye.I., Ishutina I.Ye., Gancharova O.S., Gusev A.Ye., Savchenko M.S., Loboda A.P., Sotnikova L.F., Zamyatin A.A., Filippov P.P., Senin I.I. Changes in the Biochemical Properties of Lacrimal Fluid During the Development of Chronic Dry Eye Syndrome in the Post-Anesthesia Period. *Biokhimiya* = Biochemistry. 2017;82;1:137–148. (In Russ.).
31. McClain D.E., Kalinich J.F., Ramakrishnan N. Trolox Inhibits Apoptosis in Irradiated MOLT-4 Lymphocytes. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1995;9;13:1345–1354. doi: 10.1096/fasebj.9.13.7557025.
32. Ding S.S., Sun P., Zhang Z., Liu X., Tian H., Huo Y.W., Wang L.R., Han Y., Xing J.P. Moderate Dose of Trolox Preventing the Deleterious Effects of Wi-Fi Radiation on Spermatozoa *In vitro* through Reduction of Oxidative Stress Damage. *Chinese Medical Journal*. 2018;131;4:402–412. doi: 10.4103/0366-6999.225045.
33. Kumar S.S., Shankar B., Sainis K.B. Effect of Chlorophyllin against Oxidative Stress in Splenic Lymphocytes *In vitro* and *In vivo*. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004;1672;2:100–111. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002.
34. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova YU.A., Rodionova Ye.D., Bocharov D.A. Comparative Evaluation of the Radioprotective Properties of Copper Chlorophyllin, Trolox, and Indralin in an Experiment on Mice. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024;177;3:316–321 (In Russ.). doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-3-316-321.
35. Popova N.R., Gudkov S.V., Bruskov V.I. Natural Purine Compounds as Radioprotective Agents. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;1:38–49 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803114010135.
36. Xiang B., Han L., Wang X., Tang L., Li K., Li X., Zhao X., Xia M., Zhou X., Zhang F., Liu K.J. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Upregulation by Phenylephrine Reduces Radiation Injury in Submandibular Gland. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016;96;3:538–546. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2442.
37. Eccles R. Substitution of Phenylephrine for Pseudoephedrine as a Nasal Decongestant. An Illogical Way to Control Methamphetamine Abuse. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;63;1:10–14. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02833.x.
38. Il'in L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhaylov P.P. *Indralin – Radioprotektor Ekstremnogo Deystviya. Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystvia, Klinika* = Indralin – Emergency Radioprotector. Antiradiation Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, Clinical Picture. Moscow, Vtoraya Tipografiya Minzdrava RF Publ., 1994. 436 p. (In Russ.).
39. Yamaguchi M., Suzuki M., Funaba M., Chiba A., Kashiwakura I. Mitigative Efficacy of the Clinical Dosage Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Romiplostim in Mice with Severe Acute Radiation Syndrome. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11;1:339. doi: 10.1186/s13287-020-01861-x.
40. Mantz J.M. Method for the Quantitative Examination of Bone Marrow of White Rats. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales*. 1957;151;11:1957–1960.
41. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Magul' L.M. Analysis of Methods for Determining Lipid Peroxidation Products in Blood Serum Using the Thiobarbituric Acid Test. *Voprosy Meditsinskoj Khimii* = Questions of Medical Chemistry. 1987;33;1:118–122 (In Russ.).
42. Zaitsev S., Mishurov A., Bogolyubova N. Comparative Study of the Antioxidant Protection Level in the Duroc Boar Blood Based on the Measurements of Active Products of the Thiobarbituric Acid. *Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture for the Far East (AFE-2021)*. 2021;2:500–506. doi: 10.1007/978-3-030-91405-9_55.
43. Abadi S., Shirazi A., Alizadeh A.M., Changizi V., Najafi M., Khalighfar S., Nosrati H. The Effect of Melatonin on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Activity, and Malondialdehyde Levels in the Targeted and the Non-targeted Lung and Heart Tissues after Irradiation in Xenograft Mice Colon Cancer. *Current Molecular Pharmacology*. 2018;11;4:326–335. doi: 10.2174/1874467211666180830150154.
44. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Kropotov A.V., Kotelnikova M.A., Shtarberg M.A., Maysak A.G., Chernysheva A.A., Kabat M.A. Comparative Effectiveness of Succinic Acid and Reamberin in the Oxidative Stress in Experiment. *Byulleten' Fiziologii i Patologii Dykhaniya* = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2018;70:78–82. doi: 10.12737/article_5c126def73b749.24896834.
45. Pozdeyev A.V., Gugalo V.P. The Effect of Chlorophyll Preparation on the Content of Malonic Dialdehyde in Radiation Pathology. *Vestnik Kurskoy*

- Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii* = Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. 2012;2:107–109 (In Russ.).
46. Gusev Ye.I., Kryzhanovskiy G.N., et al. *Dizregulyatsionnaya Patologiya Nervnoy Sistemy* = Dysregulatory Pathology of the Nervous System. Moscow, Medical Information Agency Publ., 2009. 455 p. (In Russ.).
 47. Ogbuagu N.E., Aluwong T., Ayo J.O., Sumanu V.O. Effect of Fisetin and Probiotic Supplementation on Erythrocyte Osmotic Fragility, Malondialdehyde Concentration and Superoxide Dismutase Activity in Broiler Chickens Exposed to Heat Stress. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2018;80;12:1895–1900. doi: 10.1292/jvms.18-0477.
 48. Cui Y., Liu B., Xie J., Xu P., Habte-Tsion H.M., Zhang Y. Effect of Heat Stress and Recovery on Viability, Oxidative Damage, and Heat Shock Protein Expression in Hepatic Cells of Grass Carp (*Ctenopharyngodon Idellus*). *Fish Physiology and Biochemistry*. 2014;40;3:721–729. doi: 10.1007/s10695-013-9879-2.
 49. Qari S.A., Alahmadi A.A., Ali S.S., Mohammedsaleh Z.M., Ibrahim R.F.A., El-Shitany N.A. Effect of Prolonged Whole-Body Hyperthermia on Adult Male Rat Testes and the Protective Role of Vitamin C and E: a Histological and Biochemical Stud. *Andrologia*. 2021;53;7:e14075. doi: 10.1111/and.14075.
 50. Panfilov S.V., Kucherenko A.N., Nuzhenko Ye.M., Shestakova V.D., Simonova N.V., Shtarberg M.A. Study of the Possibility of Phytocorrection of Lipid Peroxidation Processes under Hyperthermia Conditions. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22;S6:92 (In Russ.).
 51. Zhou J., Yue S., Xue B., Wang Z., Wang L., Peng Q., Hu R. Effect of Hyperthermia on Cell Viability, Amino Acid Transfer, and Milk Protein Synthesis in Bovine Mammary Epithelial Cells. *Journal of Animal Science and Technology*. 2022;64;1:110–122. doi: 10.5187/jast.2021.e128.
 52. Kabakov A.Ye., Anokhin Yu.N., Lebedeva T.V. Reactions of Normal and Tumor Cells and Tissues to Hyperthermia in Combination with Ionizing Radiation. Review. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2018;27;4:141–154 (In Russ.). doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-141-154.
 53. Tolgayeva M.S., Filimonova A.N., Vorobey O.A., Yevstratova Ye.S., Petin V.G. Patterns of Manifestation of Synergistic Interaction of Heavy Metals with Hyperthermia or Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;5:524–531 (In Russ.). doi: 10.31857/S0869803120050094.
 54. Morales-Ramirez P., Garcia-Rodriguez M.C. *In vivo* Effect of Chlorophyllin on Gamma-Ray-Induced Sister Chromatid Exchange in Murine Bone Marrow Cells. *Mutation Research*. 1994;320:329–334. doi: 10.1016/0165-1218(94)90085-x.
 55. Morales-Ramirez P., Mendiola-Cruz M.T. *In vivo* Radioprotective Effect of Chlorophyllin on Sister Chromatid Exchange Induction in Murine Spermatogonial Cells. *Mutation Research*. 1995;344;1-2:73–78. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1.
 56. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova YU.A., Rodionova Ye.D., Bocharov D.A. Comparison of the Radioprotective Properties of Riboxin (Inosine) and Indralin with Prophylactic Administration at Dosages of 100 mg/kg According to the Survival Criterion of Irradiated Mice. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;2:18–23 (In Russ.). doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23.
 57. Vasin M.V. Classification of Radiation Protection Agents as a Reflection of the Current State and Prospects for the Development of Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459–467 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803113050160.
 58. Sychova L.P., Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Rozhdestvenskiy L.M. Antimutagenic Effect of Radiation-Protective Drugs in an Experiment on Mice. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;4:388–393 (In Russ.). doi: 10.1134/S086980311904012X.
 59. Vasin M.V., Ushakov I.B. Potential Ways of Increase in Bogy Resistance to Damaging Action of Ionizing Radiation with the Aids of Radiomitigators. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Advances in Modern Biology. 2019;139;3:235–253 (In Russ.). doi: 10.1134/S0042132419030098.
 60. Eliseev V.V., Marikhina B.L. Comparative Study of Antihypoxic Properties of Some Nucleosides and Nucleotides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1986;20:160–162. doi: 10.1007/BF00758559.
 61. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova Yu.A., Rodionova Ye.D., Bocharov D.A. Evaluation of Acute Toxicity of Chlorophyllin and Trolox for the Possibility of Studying their Radioprotective Properties. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2024;177;1:53–56 (In Russ.). doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-1-53-56.
 62. Sofia R.D., Knobloch L.C. Influence of Acute Pretreatment with Delta 9-Tetrahydrocannabinol on the LD₅₀ of Various Substances that Alter Neurohumoral Transmission. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1974;28;2:227–234. doi: 10.1016/0041-008x(74)90008-8.
 63. Hayes M., Ferruzzi M.G. Update on the Bioavailability and Chemopreventative Mechanisms of Dietary Chlorophyll Derivatives. *Nutrition Research*. 2020;81:19–37. doi: 10.1016/j.nutres.2020.06.010.
 64. Suryavanshi S., Sharma D., Checker R., Thoh M., Gota V., Sandur S.K., Sainis K.B. Amelioration of Radiation-Induced Hematopoietic Syndrome by an Antioxidant Chlorophyllin through Increased Stem Cell Activity and Modulation of Hematopoiesis. *Free Radical Biology & Medicine*. 2015;85:56–70. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.007.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383/>.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.10.2024. Принята к публикации: 25.11.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383/>.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.10.2024. Accepted for publication: 25.11.2024.